

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-209284  
 (43)Date of publication of application : 03.08.1999

(51)Int.Cl. A61K 31/425  
 A61K 31/44  
 A61K 31/445  
 A61K 31/495  
 A61K 31/535  
 // C07D277/40  
 C07D417/04  
 C07D417/04

(21)Application number : 10-013772  
 (22)Date of filing : 27.01.1998

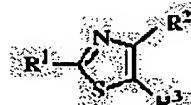
(71)Applicant : SAGAMI CHEM RES CENTER  
 (72)Inventor : YAMAGUCHI KOJI  
 TSUJI TOMOKO  
 KOBORI TAKEO  
 HATANAKA YURIKO  
 AIDA KENICHI

## (54) OSTEOGENESIS PROMOTER

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an osteogenesis promoter that has excellent osteogenesis-promoting action and is useful for the therapy of a variety of bone diseases and osteopathy such as osteoporosis, bone fracture, periodontitis and the like by using a specific thiazole as an active ingredient.

**SOLUTION:** This osteogenesis promoter includes, as an active ingredient, a thiazole of the formula [R1 is H or the like; R2 is a (substituted) aryl; R3 is H or the like] or its pharmaceutically acceptable salts, typically 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-5-methylthiazole. When auxiliary agents for production are used in the production of the pharmaceutical preparation, the thiazole is preferably used in an amount of 0.2-5 wt%. The daily dose is 0.5-30 mg/kg in one to three times. In case of parenteral administration, the daily dose is 0.01-3 mg/kg/ adult calculated as the total of the active ingredients in one - three times.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-209284

(43)公開日 平成11年(1999)8月3日

(51)Int.Cl.\*

A 6 1 K 31/425  
31/44  
31/445  
31/495  
31/535

識別記号

ABJ  
ADT  
AED

F I

A 6 1 K 31/425  
31/44  
31/445  
31/495  
31/535

ABJ  
ADT  
AED

審査請求 未請求 請求項の数 1 OL (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平10-13772

(22)出願日

平成10年(1998)1月27日

(71)出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所  
神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(72)発明者 山口 宏二

神奈川県相模原市南台1-9-2

(72)発明者 辻 智子

神奈川県横浜市金沢区能見台6-12-2

(72)発明者 小堀 武夫

神奈川県厚木市毛利台3-27-14

(72)発明者 畠中 百合子

茨城県つくば市吾妻2-1-2-713-  
1202

(72)発明者 合田 寧一

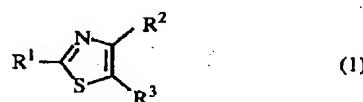
神奈川県相模原市西大沼4-4-1

(54)【発明の名称】 骨形成促進剤

(57)【要約】

【構成】下記一般式(1)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R<sup>2</sup>は無置換もしくは置換のアリール基を表す。R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。)で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する骨形成促進剤。

【効果】本発明に係るチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩は骨形成促進作用を有するもので、骨粗鬆症、骨折、歯周病等、種々の骨疾病・障害の治療薬として有用である。

(2)

2

作用 (Fr. Demande 2,037,003 (Chem. Abstr., 75, 1128 67t 1971)) が報告されている。また、本発明の一般式 (1) に係わるチアゾール化合物がインターロイキン 6 產生抑制作用及び骨吸収抑制作用を有することが報告されている (高村他、日本薬学会117年会要旨集195-196、1997)。しかしながら、本発明に示されるような骨形成促進作用に関する報告はない。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れた低分子骨形成促進剤を提供することにある。

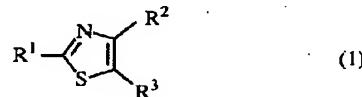
## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために銳意研究した結果、特定の構造を有するチアゾール化合物が骨形成促進作用を有することを見い出し本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明は下記一般式 (1)

## 【0007】

## 【化2】



【0008】(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R<sup>2</sup>は無置換もしくは置換のアリール基を表す。R<sup>3</sup>は水素原子、ハログン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。) で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する骨形成促進剤。

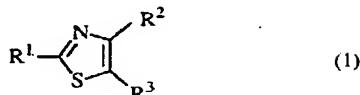
## 【0009】

【発明の実施の形態】本発明の一般式の定義においては、特に断らない限り以下に記すものを意味する。置換のアミノ基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基等の低級アルキル置換のアミノ基；シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等のシクロアルキル置換アミノ基；1-ピロリジノ基、1-ピペリジル基、1-インドリル基、4-モルホリノ基、1-ピペラジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、4-ブロピル-1-ピペラジニル基等の低級アルキル置換-1-ピペラジニル基、4-アセチル-1-ピペラジニル基、4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル基、4-アシル-1-ピペラジニル基等の環状アミノ基

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 下記の一般式 (1)

## 【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、無置換もしくは置換のアミノ基、又は低級アルキル基を表す。R<sup>2</sup>は無置換もしくは置換のアリール基を表す。R<sup>3</sup>は水素原子、ハログン原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、シクロアルキル基、ビニル基、シアノ基、又は無置換もしくは置換のアリール基を表す。) で表されるチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する骨形成促進剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、優れた骨形成促進作用を有する、チアゾール化合物を有効成分として含有する骨形成促進剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】健康成人の骨組織では骨吸収（カルシウムの溶解と骨基質蛋白質の分解）と骨形成（骨基質蛋白質の合成とカルシウムの沈着）が平衡状態にあり、骨量および骨強度が維持されている。骨粗鬆症等の骨疾患では骨吸収が骨形成を上回り骨量の減少が起こる。現在これらの疾病に対してビスホスホネート等の骨吸収抑制剤が適用されている。しかし、骨吸収抑制剤により骨量減少は抑制されるが治療開始以前に低下した骨量の回復は難しいと考えられている。従って、減少した骨量を増加させる骨形成促進剤が切望されているが、効果の高い薬剤は未だ無い。また、骨形成促進剤は骨折の治癒を早め、偽関節の治療にも有効であると考えられている。また歯周病による歯槽骨減少の治療にも有効であると考えられている。現在、骨形成促進作用を持つ蛋白質 (BMPs, bFGF等) に期待が寄せられているが、蛋白質製剤は経口吸収性、安定性、生産コスト等、多くの問題を抱えている。このような背景から、より有用性の高い低分子骨形成促進剤が切望されている。

【0003】本発明の一般式 (1) に係わる2,4-ジ置換-チアゾール化合物の用途に関し、例えば、抗真菌作用 (S. K. Srivastava, K. A. Gupta; Acta Chim. Hung. 1985, 118, 249 (Chem. Abstr. 103 : 152558W, 1985.)), 抗菌作用 (S. K. Singh, S. S. Naim, Indian J. Chem. Sect. B 1989, 28B, 786. Chem. Abstr. 112 : 198195q), 抗アレルギー作用 (J. Yoshinaga, T. Shogaki, T. Shogaki, T. Takao, H. Ozeki, Y. Kato, Eur. Pat. Appl. EP 321,115) が知られており、2,4,5-トリ置換-チアゾール化合物においては、魚類の麻醉

10

20

30

40

50

(3)

3

を挙げることができる。

【0010】低級アルキル基とはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖又は分岐状のアルキル基を意味する。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペニチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルブロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルブロピル基、1,2,2-トリメチルブロピル基、1-エチル-1-メチルブロピル基、1-エチル-2-メチルブロピル基等が挙げられる。

【0011】無置換もしくは置換のアリール基としてはヘテロアリール基をも包含し、その無置換体として具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントラニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、フタラニジル基等を挙げることができる。

【0012】これらのアリール基に存在しうる置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリ

ル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；フェニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等のアリール基；トリフルオロメチル基、ペニタフルオロエチル基等のポリフルオロアルキル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基等のアミノ基；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等のアルキルチオ基；メタシスルホニル基、ベンジルスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等のスルホニル基などを挙げができる。これらの置換基は複数個導入されていてもよい。

【0013】ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げができる。

【0014】アシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基等を挙げができる。

【0015】アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピオキシカルボニル基等を挙げができる。

【0016】カルバモイル基としては、例えば、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジプロピルカルバモイル基等を挙げができる。

【0017】シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げができる。

【0018】本発明に係わるチアゾール化合物の具体例を表1～2に示す。

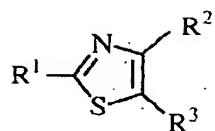
【0019】

【表1】

(4)

5

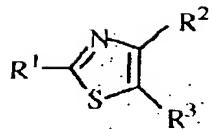
6



化合物 No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	H <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me
2	H <sub>2</sub> N	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me
3	H <sub>2</sub> N	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me
4	H <sub>2</sub> N	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me
5	H <sub>2</sub> N	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me
6	H <sub>2</sub> N	4-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me
7	H <sub>2</sub> N	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me
8	H <sub>2</sub> N	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me
9	H <sub>2</sub> N	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me
10	H <sub>2</sub> N	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me
11	H <sub>2</sub> N	4-ビリジル	Me
12	H <sub>2</sub> N	2-チエニル	Me
13	H <sub>2</sub> N	4-ビリジル	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
14	H <sub>2</sub> N	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et
15	H <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Et
16	H <sub>2</sub> N	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> H
17	H <sub>2</sub> N	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Na
18	H <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COMe
19	H <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CONH-Pr
20	H <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CONH
21	H <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
22	H <sub>2</sub> N	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
23	H <sub>2</sub> N	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
24	H <sub>2</sub> N	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H

(5)

8



化合物 No	R¹	R²	R³
1	H₂N	4-MeO₂C-C₆H₄	H
2	H₂N	2-ナフチル	H
3	M e N H	C₆H₅	CO₂Et
4	M e N H	4-Cl-C₆H₄	CO₂Et
5	M e N H	C₆H₅	CO₂H
6	M e N H	4-Cl-C₆H₄	CO₂H
7		C₆H₅	COMe
8		C₆H₅	CO₂H
9		C₆H₅	CO₂Na
10		C₆H₅	COMe
11		4-Cl-C₆H₄	COMe
12		C₆H₅	COMe
13		4-Cl-C₆H₄	COMe
14		C₆H₅	CO₂Et
15		4-Cl-C₆H₄	CO₂Et
16	H	C₆H₅	CO₂Et
17	H	C₆H₅	CHO
18	H	C₆H₅	CH₂OH
19	M e	4-Cl-C₆H₄	M e
20	M e	C₆H₅	CO₂Et

【0021】本発明に係わるチアゾール化合物は報告されている方法によって合成できる（例えば、L. F. Lee, F. M. Schleppnik and R. K. Howe, J. Heterocyclic Chem., 22, 1621 (1985). ; W. Ried, L. Kaiser, Justus Liebigs Ann. Chem., 1976, 395. ; J. Liebscher, H. Hartmann, Z. Chem., 1974, 14, 470. ; M. Muszynski, W. Kaczmarek, M. Wróblewski, Pol. Pl 147, 344 ; J. V. Metzger, The chemistry of heterocyclic compounds, Vol. 34, Part 1, 337. Part 2, 369. (John Wiley & Sons, 1978).）。

【0022】本発明に係るチアゾール化合物の薬学的に許容される塩としては、医薬等に慣用の塩類、例えば、有機酸との塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン

酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩など）、無機酸との塩（塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）、又はアミノ酸との塩（アルギニル塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）などが挙げられる。また、カルボキシル基を有するチアゾール化合物においては、そのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、エタノールアミン塩等が例示される。

【0023】本発明において上記の化合物は、単独あるいは混合して使用することができ、本発明の薬剤は治療のために経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤

(6)

9

として注射剤、点滴用剤、粘膜投与剤、外用剤とすることができる。これらの製剤は活性成分に薬理学的、製剤学的に認容される製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。当該製造助剤を用いる場合は、本発明の薬剤中のチアゾール化合物の配合量は通常は0.1～1.0重量%、好ましくは0.2～5重量%である。

【0024】上記製造助剤として、内服用製剤（経口剤）、注射用製剤（注射剤）、粘膜投与剤（バッカル、トローチ、坐剤等）、外用剤（軟膏、貼付剤等）などの投与経路に応じた適当な製剤用成分が使用される。例えば、経口剤および粘膜投与剤にあっては、賦形剤（例：澱粉、乳糖、結晶セルロース、乳酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸、マンニートル）、結合剤（例えはヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、崩壊剤（例：カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、滑沢剤（例：ステアリン酸マグネシム、タルク）、コーティング剤（例：ヒドロキシエチルセルロース）、着色剤などの製剤用成分が、また注射剤にあっては、水性注射剤を構成し得る溶解剤ないし溶解補助剤（例：注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール）、懸濁剤（例：ポリソルベート80などの界面活性剤）、pH調整剤（例：有機酸またはその金属塩）、安定剤などの製剤用成分が、さらに外用剤にあっては、水性ないし油性の溶解剤ないし溶解補助剤（例：アルコール、脂肪酸エステル類）、粘着剤（例：カルボキシビニルポリマー、多糖類）、乳化剤（例：界面活性剤）、安定剤などの製剤用成分が使用される。

【0025】上記構成を有する製剤は、公知の製造法、例えば日本薬局方第10版製剤総則記載の方法ないし適当な改良を加えた方法によって製造することができる。

【0026】本発明の有効成分を、経口投与する場合には、有効成分の合計として、通常成人一日当たり0.1～300mg/kg、好ましくは、0.5～30mg/kgを1回～3回に分けて投与すればよい。これらの投与量は、用いる化合物、年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

【0027】また、本発明の有効成分を非経口投与する場合には、有効成分の血中濃度を勘案して、経口投与の場合の約10分の1程度の投与量とすればよく、有効成分の合計として、通常成人1日当たり0.005～1.0mg/kg、好ましくは、0.01～3mg/kgを1日1～3回に分けて投与すればよく、これらの投与量は、用いる化合物、年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

#### 【0028】

【実施例】以下、本発明を合成例、及び試験例により更に詳細に説明する。但し、本発明はこれらに限定されるものではない。

10

#### 【0029】合成例1

4'-クロロプロピオフェノン(0.3g, 1.8mmol)のジクロロメタン(10ml)溶液を0℃に冷却し、臭素(92μl, 1.8mmol)を滴下した。反応混合物は室温に戻し、30分間搅拌した。反応後、溶媒を留去し、残留物にエタノール(10ml)を加え溶液とした後、チオ尿素(0.16g, 2.1mmol)の水(5ml)溶液を加え、室温で16時間搅拌した。反応混合物を減圧にて濃縮し、残留物を水にあけ、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調整した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-メチルチアゾール(65mg)を得た。（表1. No. 5の化合物）

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 2.37 (s, 3H), 4.93 (bs, 2H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 2H); Mass (m/e) : 224 (M<sup>+</sup>).

#### 【0030】合成例2

4'-ヒドロキシプロピオフェノン(0.3g, 2.0mmol)をクロロホルム-酢酸エチル(10ml-10ml)の混合溶媒に溶かし、臭化銅(0.9g, 4.0mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をエタノール(15ml)に溶かし、チオ尿素(0.23g, 3.0mmol)の水(5ml)溶液を加え、室温で16時間搅拌後、さらに50℃にて5時間搅拌した。反応混合物を減圧にて濃縮し、残留物を水にあけ、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調整した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-アミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-メチルチアゾール(0.2g)を得た。（表1. No. 6の化合物）

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2.26 (s, 3H), 6.68 (s, 2H), 6.76 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.7Hz, 2H), 9.45 (s, 1H); Mass (m/e) 206 (M<sup>+</sup>).

【0031】合成例1または2と同様にして反応を行い、表1. 2中の化合物を合成した。以下に、合成化合物の<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 及びMassスペクトルを示した。

【0032】表1. No. 1の化合物 : 2.38 (s, 3H), 5.05 (bs, 2H), 7.2-7.45 (m, 3H), 7.55 (d, J=6.8Hz, 2H); Mass (m/e) 190 (M<sup>+</sup>).

表1. No. 3の化合物 : 2.16 (s, 3H), 4.90 (bs, 2H), 7.25-7.5 (m, 4H); Mass (m/e) : 224 (M<sup>+</sup>).

表1. No. 4の化合物 : 2.39 (s, 3H), 5.04 (bs, 2H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H); Mass (m/e) 224 (M<sup>+</sup>).

【0033】表1. No. 7の化合物 : 2.45 (s, 3H), 4.88 (bs, 2H); Mass (m/e) 224 (M<sup>+</sup>).

(7)

II

H), 7.56 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.46 (s, 1H). ; Mass (m/e) 235 ( $M^+$ ).

表 1. No. 8 の化合物 : 2.44 (s, 3H), 4.94 (bs, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.60-7.70 (m, 6H). ; Mass (m/e) 266 ( $M^+$ ).

表 1. No. 9 の化合物 : 2.42 (s, 3H), 4.89 (bs, 2H), 7.62-7.72 (m, 4H). ; Mass (m/e) 258 ( $M^+$ ).

表 1. No. 10 の化合物 : 2.15 (s, 3H), 4.91 (bs, 2H), 7.26 (dd, J = 1.8Hz, J = 8.0Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8Hz, 1H). ; Mass (m/e) 258 ( $M^+$ ).

表 1. No. 11 の化合物 : 2.40 (s, 3H), 6.91 (bs, 2H), 7.55 (d, J = 6.0Hz, 2H), 8.56 (d, J = 6.0Hz, 2H). ; Mass (m/e) 191 ( $M^+$ ).

表 1. No. 12 の化合物 : 2.44 (s, 3H), 5.19 (bs, 2H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 2H). ; Mass (m/e) 196 ( $M^+$ ).

表 1. No. 13 の化合物 : 6.44 (bs, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 4H), 8.43 (m, 2H). ; Mass (m/e) 271 ( $M^+$ ).

表 1. No. 14 の化合物 : 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.63 (bs, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H). ; Mass (m/e) 282 ( $M^+$ ).

表 1. No. 15 の化合物 : 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.97 (bs, 2H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.60-7.70 (m, 2H).

表 1. No. 18 の化合物 : 2.02 (s, 3H), 5.55 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 5H). ; Mass (m/e) 218 ( $M^+$ ).

表 1. No. 21 の化合物 : 5.07 (ds, 2H), 7.2-7.5 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4Hz, 2H). ; Mass (m/e) 176 ( $M^+$ ).

表 1. No. 23 の化合物 : 5.17 (ds, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.73 (m, 2H). ; Mass (m/e) 194 ( $M^+$ ).

【0033】表 2. No. 3 の化合物 : 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.69 (d, J = 4.8Hz, 3H), 4.18 (q, J = 7.2Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 4H), 7.63-7.68 (m, 2H). ; Mass (m/e) 262 ( $M^+$ ).

表 2. No. 4 の化合物 : 1.25 (t, J = 7.2Hz, 3H), 2.86 (d, J = 5.0Hz, 3H), 4.20 (q, J = 7.2Hz, 2H), 6.56 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 2H). ; Mass (m/e) 296 ( $M^+$ ).

表 2. No. 7 の化合物 : 1.68 (bs, 6H), 1.97 (s, 3H), 3.58 (bs, 4H), 7.40 - 7.45 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 2H). ; Mass (m/e) 286 ( $M^+$ ).

表 2. No. 8 の化合物 : 3.58 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 2H). ; Mass (m/e) 290 ( $M^+$ ).

12

表 2. No. 10 の化合物 : 2.00 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 7.4-7.55 (m, 5H). ; Mass (m/e) 288 ( $M^+$ ).

表 2. No. 11 の化合物 : 2.06 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.55-3.85 (m, 8H), 7.40-7.51 (m, 4H). ; Mass (m/e) 363 ( $M^+$ ).

表 2. No. 12 の化合物 : 1.48 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 3.50-3.68 (m, 8H), 7.40-7.55 (m, 5H). ; Mass (m/e) 387 ( $M^+$ ).

表 2. No. 13 の化合物 : 1.48 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 3.50-3.65 (m, 8H), 7.40-7.50 (m, 4H). ; Mass (m/e) 421 ( $M^+$ ).

表 2. No. 14 の化合物 : 1.24 (t, J = 7.2Hz, 3H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.90-4.05 (m, 4H), 4.21 (q, J = 7.2Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 2H). ; Mass (m/e) 317 ( $M^+$ ).

表 2. No. 15 の化合物 : 1.26 (t, J = 7.0Hz, 3H), 2.96-3.01 (m, 4H), 3.54-3.59 (m, 4H), 4.20 (q, J = 7.0Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6Hz, 2H). ; Mass (m/e) 351 ( $M^+$ ).

表 2. No. 16 の化合物 : 1.29 (t, J = 7.1Hz, 3H), 4.29 (q, J = 7.1Hz, 3H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 3H), 8.89 (s, 1H).

表 2. No. 17 の化合物 : 7.43-7.60 (m, 3H), 7.65-7.78 (m, 2H), 9.08 (d, J = 0.8Hz, 1H), 10.05 (d, J = 0.8Hz, 1H).

表 2. No. 18 の化合物 : 4.95 (s, 2H), 7.37-7.58 (m, 3H), 7.63-7.78 (m, 2H).

表 2. No. 19 の化合物 : 2.50 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.38 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.5 (d, J = 8.6Hz, 2H). ; Mass (m/e) 223 ( $M^+$ ).

表 2. No. 20 の化合物 : 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.22 (q, J = 7.2Hz, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.90-8.00 (m, 2H). ; Mass (m/e) 247 ( $M^+$ ).

#### 【0034】合成例 3

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-エトキシカルボニルチアゾール (2.5mg, 0.088mmol) をエタノール (3ml) に溶かし、水酸化ナトリウム (1.8mg, 0.45mmol) の水 (1ml) 溶液を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物は0.1M塩酸によりpH 7.0に調整し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸 (2.0mg)を得た。(表 1. No. 16 の化合物)

1H-NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 7.41 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.77 (bs, 2H). ; Mass (m/e) 254 ( $M^+$ ).

【0035】合成例 3と同様にして反応を行い、表 2. No. 5 の化合物及び表 2. No. 6 の化合物を得た。以下

(8)

13

に、合成化合物の<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 及び Mass スペクトルを示した。

【0036】表2. No. 5の化合物 : 2.85 (d, J = 4.8Hz, 3H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.2 2-8.32 (m, 1H). ; Mass (m/e) 234 (M<sup>+</sup>).

表2. No. 6 の化合物 : 2.85 (d, J = 4.8Hz, 3H), 7.43 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.2 5-8.35 (m, 1H). ; Mass (m/e) 268 (M<sup>+</sup>).

#### 【0037】合成例4

2-ホルミルアミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (8.0 mg, 0.32 mmol) のDMF溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.00 mg, 0.48 mmol) とN-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.9 mg, 0.32 mmol) を加え、次いで、プロピルアミン (5.0 μl, 0.61 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液中の析出物を濾過し、濾過物を酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ホルミルアミノ-4-フェニル-5-プロピルカルバモイルチアゾールを得た。この化合物 (4.5 mg, 0.16 mmol) をメタノール (2 ml) に溶かし、オキシ塩化リン (2.9 μl, 0.31 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム、及び水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-4-フェニル-5-プロピルカルバモイルチアゾール (2.6 mg)を得た。(表1. No. 19の化合物)

【0038】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 0.73 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.32 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 5.51 (bs, 3H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 2H). ; Mass (m/e) 261 (M<sup>+</sup>).

【0039】合成例4と同様にして反応を行い、表2. No. 20の化合物を得た。以下に、合成化合物の<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 及び Mass スペクトルを示した。

表2. No. 20の化合物 : 0.82 (t, J = 6.2Hz, 6H), 1.00-1.40 (m, 8H), 3.80-4.00 (m, 1H), 5.21 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.44 (bs, 2H), 7.40-7.60 (m, 5H). ; Mass (m/e) 317 (M<sup>+</sup>).

#### 【0040】試験例1

##### 骨形成促進活性試験

4週齢のddYマウス(メス)の卵巢を塩酸ケタミン麻酔

14

下で摘出した。卵巢摘出翌日より、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-メチルチアゾール(表1: No. 5の化合物)を1、2、4 mg/kg/日の投与量で腹腔内投与した(5回/週、4週間)。対照として卵巢摘出を行わざ偽手術をおこない溶媒(5%DMSO)のみを投与した群、卵巢摘出を行い溶媒のみを投与した群を用意した。各群5匹のマウスを用いた。手術後14日目にテトラサイクリン2.5 mg/kg、21日目にカルセイン1.0 mg/kgを腹腔内投与した。手術後28日目に大腿骨を取り出し、剖断面を蛍光顕微鏡で観察し、大腿骨近位部皮質骨に沈着したテトラサイクリンとカルセインの幅を測定した。テトラサイクリン、カルセインは投与時に骨形成が起こっている部位に沈着することから、順次投与することにより骨形成部位の推移を観察することができる。剖断面のテトラサイクリン-カルセイン幅は1週間に形成された皮質骨の厚さを示し、骨形成速度を知ることができる。表3に各群のテトラサイクリン-カルセイン幅を卵巢摘出対照群に対する割合(%)で示した(平均値±標準誤差)。各群の卵巢摘出対照群に対する有意差の検定はStudent's t-testにより行った。特に記述のない群は卵巢摘出対照群に対して有意差なし(p≥0.05)である。

#### 【0041】

##### 【表3】

(実験群) (テトラサイクリン-カルセイン幅%)

偽手術対照群 108.7±15.9

卵巢摘出対照群 100.0±8.6

薬剤投与-卵巢摘出群

1 mg/kg/日 107.1±11.3

2 mg/kg/日 138.9±13.7 (卵巢摘出対照群に対して有意差あり、p<0.05)

4 mg/kg/日 189.8±13.5 (卵巢摘出対照群に対して有意差あり、p<0.0005)

【0042】2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-メチルチアゾール投与により用量依存的にテトラサイクリン-カルセイン幅が増加しており、この結果は本化合物が骨形成を顕著に促進したこと示している。

#### 【0043】

【発明の効果】本発明に係るチアゾール化合物もしくはその薬学的に許容される塩は骨形成促進作用を有するもので、骨粗鬆症、骨折、歯周病等、種々の骨疾病・障害の治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

// C 07 D 277/40

417/04

識別記号

2 1 3

3 3 3

F I

C 07 D 277/40

417/04

2 1 3

3 3 3